

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE — N° 96

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE TOXICOLOGIQUE
DES SELS DE
GLUCINIUM

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

(SECTION DE PHARMACIE)

Présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le 7 Juin 1924

PAR

Lucien BORNET

Né le 1^{er} Mai 1901, à St-Martin-en-Haut (Rhône)

Licencié ès Sciences

Ex-Interne en Pharmacie des Hospices Civils de Lyon



LYON

IMPRIMERIE L. BASCOU

42-44, Rue Sala, 42-44

—
1924

Contribution à l'Étude Toxicologique

DES SELS DE

GLUCINIUM

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE — N° 96

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE TOXICOLOGIQUE
DES SELS DE
GLUCINIUM

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

(SECTION DE PHARMACIE)

Présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le 7 Juin 1924

PAR

Lucien BORNET

Né le 1^{er} Mai 1901, à St-Martin-en-Haut (Rhône)

Licencié ès Sciences

Ex-Interne en Pharmacie des Hospices Civils de Lyon



LYON

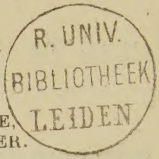
IMPRIMERIE L. BASCOU

42-44, Rue Sala, 42-44

—
1924

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire : M. HUGOUNEQ
 Doyen MM. J. LEPINE.
 Assesseur ROQUE.



PROFESSEURS HONORAIRES
 MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, BEAUVISAGE,
 LACASSAGNE, TESTUT, FLORENCE (A.), TEISSIER.

PROFESSEURS

Cliniques médicales.	}	MM. BARD.
Cliniques chirurgicales		ROQUE.
Clinique obstétricale et Accouchements.		TIXIER.
Clinique ophtalmologique		BÉRARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.		COMMANDEUR
Clinique neurologique et psychiatrique.		ROLLET.
Clinique des maladies des enfants.		NICOLAS.
Clinique des maladies des femmes.		LEPINE (J.).
Clinique d'oto-rhino-laryngologie.		WEILL.
Clinique des maladies des voies urinaires.		VILLARD,
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie		LANNOIS.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie		ROCHET.
Chimie biologique et médicale.		NOVÉ JOSSERAND
Chimie organique et Toxicologie		CLUZET.
Matière médicale et Botanique		HUGOUNEQ.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.		MOREL.
Anatomie		BRETIN.
Histologie.		GUIART.
Physiologie		LATARJET.
Pathologie interne.		POLICARD.
Pathologie et Thérapeutiques générales		DOYON.
Anatomie pathologique		COLLET.
Chirurgie opératoire		MOURIQUAND.
Médecine expérimentale et comparée et Bactériologie.		PAVIOT.
Médecine légale		X.
Hygiène		ARLOING (F.)
Thérapeutique, Hydrologie et Climatologie.		MARTIN (Etienne).
Pharmacologie		COURMONT (P.).
		PIC.
		X.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'nn cours de Pathologie externe.	VALLAS.
— Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN.
— Chimie minérale	BARRAL,
— Urologie	GAYET.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Anatomie topographique	PATEL,
Orthopédie	LAROYENNE
Puériculture et Hygiène de la première enfance	CHATIN
Chirurgie expérimentale	LERICHE.
Stomatologie	TELLIER.

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER	COTTE	ROUBIER	DUNET
THÉVENOT (Léon)	DUROUX	FAVRE	CHALIER (André)
GARIN	TRILLAT	BONNET	CHALIER (Joseph)
SAVY	SARVONAT	RHENTER	NOEL
FROMENT	FLORENCE (G.)	LEULIER	CORDIER (Pierre)
THÉVENOT (Lucien)	ROCHAIX	MAZEL	
PIÉRY	CORDIER (V.)	SANTY	

M. BAYLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. BARRAL, Président ; PIÉRY, Assesseur ;
 MM. FLORENCE et LEULIER, Agrégés.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR BARRAL

*Professeur de Chimie Analytique et Minérale,
Chevalier de la Légion d'Honneur*

Qui m'a inspiré l'idée de ce
travail et m'a accueilli dans
son laboratoire.

A MES MAITRES

DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

En hommage respectueux

MEIS ET AMICIS

C'est pour nous un devoir de remercier ici ceux qui nous ont aidé de leurs conseils ou de leur travail. Nous sommes, en particulier, très reconnaissant à l'égard de Monsieur le Professeur DOYON, de l'amabilité avec laquelle il nous a ouvert son laboratoire et aidé dans l'étude physiologique.

Nous remercions également Mademoiselle LOISON ainsi que Monsieur PAUPER-RAVAUT, interne, qui a bien voulu mettre à notre disposition ses connaissances Histologiques.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE TOXICOLOGIQUE

DES SELS DE

GLUCINIUM

INTRODUCTION

A la suite de travaux qui aboutirent à l'identification de l'émeraude et du béryl, Vauquelin découvrit, en 1797, un corps nouveau qui présentait en grande partie les réactions de l'alumine, mais s'en distinguait par sa saveur sucrée : il l'appela glucine, de *glucus*, doux. Cette appellation fut maintenue dans les ouvrages postérieurs des auteurs français et anglais ; les Allemands, eux, se rallièrent de préférence au terme de *beryllium*, du nom du minéral, béryl, d'où on le retire. Quant au glucinium métal, sa découverte ne fut faite qu'en 1828, par Bussy et Wöhler, en réduisant du chlorure de glucine par le potassium ; plus tard, Debray remplaça le potassium par le sodium, et Borchers, puis Lebeau, en 1898, grâce aux méthodes électrolytiques, rendirent sa prépara-

tion aussi facile que celle de l'aluminium, en même temps que, par divers traitements, l'alumine était presque complètement séparée de la glucine.

Les applications industrielles, arrêtées d'ailleurs par le coût élevé du métal, n'ont été tentées que plus tard, avec peu de succès du reste (mordantage, réaction de Freidel et Crafts, bronzes de glucine, etc.). L'application actuellement la plus intéressante est la fabrication de manchons à gaz à incandescence, que l'on imprègne d'une solution d'azotate de glucine.

Nous avons divisé cette étude en deux parties : dans la première, nous verrons les doses toxiques et le mode d'action sur les divers organismes ; dans la seconde, nous passerons en revue les réactions, la recherche et le dosage du glucinium. Toutefois, avant d'entreprendre l'étude toxicologique proprement dite, nous allons dire quelques mots sur le sulfate de glucine qui a servi à nos expériences.

Le sel qui a été employé dans l'étude qui va suivre est le sulfate, $\text{SO}^{\circ}\text{Gl}, 4 \text{H}^{\circ}\text{O}$: ce sel a été choisi de préférence à une autre parce que c'est lui qu'ont déjà utilisé les toxicologues qui se sont occupés de cette question et que, d'autre part, le chlorure, comme le nitrate, sont déliquescents et peu commodes à utiliser. Dans son étude sur le glucinium, Rabuteau parle de sel à $12 \text{H}^{\circ}\text{O}$: $(\text{SO}^{\circ})^{\circ} \text{Gl}^{\circ}, 12 \text{H}^{\circ}\text{O}$, isomorphe du sulfate d'alumine : or, Lévi Malvano, en 1907, et d'autres auteurs depuis ont démontré que l'on ne pouvait pas obtenir un hydrate plus saturé en eau que l'héxahydrate, qui

n'existe encore qu'en solutions sirupeuses et jaunâtres.

Le sel à 4 H²O, lui, est très stable aux températures normales : il cristallise en cristaux irréguliers d'apparence octaédrique, en forme de feuilles de fougère. On obtient ce sel en précipitant une solution de sulfate de glucine par l'alcool ou par l'acétone : on a alors des micro-cristaux restant en suspension dans le liquide et lui donnant l'aspect colloïdal. Ce sel est incolore, très soluble dans l'eau qui en dissout son poids à la température ordinaire et en toutes proportions dans l'eau bouillante. La solution a une réaction fortement acide, une saveur acide, astringente, légèrement sucrée. Si le sel se trouve en milieu acide (léger excès d'SO²H³), il devient moins soluble et cristallise plus facilement ; mais, par évaporation de ses solutions neutres, on obtient difficilement de gros cristaux ; à de très fortes concentrations, on a alors des micro-cristaux emprisonnés dans une pâte amorphe, à aspect de miel. Par calcination, il se décompose avec résidu de glucine : à 100°, il perd 2 H²O (et n'est de ce fait pas stable dans l'eau bouillante) ; à 150°, il perd encore 1 H²O, et à 180°, la totalité ; il est très difficile de chasser tout l'acide sulfurique. Le sel anhydre ne se dissout que difficilement dans l'eau et ce n'est qu'après 12 à 15 heures de contact avec ce liquide que, se réhydratant, il arrive à se dissoudre.

Pour éviter les pertes de produit inévitables pendant la concentration des eaux-mères et la difficulté de cristallisation du sulfate, nous avons préféré préparer pour ces expériences toxicologiques une solu-

tion au demi. Pour cela, nous avons calciné la glucine anhydre (pour chasser le CO^2 qui aurait pu carbonater une partie de celle-ci). Cette glucine pesée a été chauffée avec du bisulfate de potasse destiné à rajeunir celle qui aurait pu subir le phénomène du vieillissement (perte de la solubilité de la glucine dans les acides, un certain temps après la préparation, cf. Alumine) ; puis, nous avons attaqué le produit après fusion par de l'acide sulfurique en excès, jusqu'à ce que tout soit dissous. Cette solution a été précipitée par l'ammoniaque : la glucine gélatineuse ainsi obtenue a été lavée soigneusement, puis dissoute dans la quantité juste nécessaire d'acide sulfurique étendu d'une partie d'eau et froid ; après dissolution, nous avons complété à 2 cc. pour 1 gr. d' $\text{SO}'\text{Gl}$ 4 $\text{H}'\text{O}$, ce qui correspond à 0 gr. 59 d' $\text{SO}'\text{Gl}$ anhydre ou 0 gr. 14 de glucine.

PREMIÈRE PARTIE

Étude Toxicologique

L'étude de l'action physiologique et toxique du glucinium a été entreprise par Rabuteau, qui fit une injection intraveineuse à un seul chien : la quantité de sel injecté y est calculée en $\text{Gl}^2 (\text{SO}^4)^2 12 \text{H}^2\text{O}$, formule qui ferait du sulfate de glucine l'isomorphe du sulfate d'alumine, ce qui a été démenti depuis. Après lui, Siem, en Allemagne, dans un travail sur *L'Industrie de l'Alumine et de la Glucine*, conclut, après quelques expériences en injections sous-cutanées : le sulfate de glucine produit, outre des convulsions, troubles de la motilité et de la sensibilité, une action caustique sur l'intestin et les reins. L'étude de la toxicologie de ce métal nous a semblé intéressante à cause de l'étroite parenté de ce corps avec d'autres métaux qui ont une action physiologique considérable à l'égard des organismes, tant élevés qu'inférieurs : le Zinc, le Cadmium, le Magnésium, le Calcium.

Nous allons, dans ces chapitres, étudier d'abord le

degré de toxicité sur divers animaux, premièrement par voie hypodermique, deuxièmement par voie gastrique ; nous verrons ensuite l'action de ce corps sur l'organisme (lésions macroscopiques et histologiques, etc.) ; enfin, son influence sur les ferments et sur les végétaux.

CHAPITRE PREMIER

DETERMINATION DE LA DOSE TOXIQUE

§ 1. — Action du sulfate de glucine par voie hypodermique ou dermique

ACTION SUR LES POISSONS

Nous avons utilisé, pour ces expériences, des perches du Canada, poissons résistant bien pendant quelques jours à la vie dans des bocaux.

Expér. 1. — Nous avons ajouté à l'eau dans laquelle vivaient les perches, 0 gr. 05 d' SO_4Gl 4 H_2O par litre, à 10 h. 30. Les perches semblant, pendant les heures qui suivirent, ne présenter aucun symptôme d'intoxication, nous ajoutons encore 0 gr. 05 à 15 h. 30. A 19 h. 30, les perches ne réagissent plus lorsqu'on les touche avec une baguette de verre, mais se tiennent encore dans la position horizontale. A 20 h. 30, les poissons sont sur le flanc : la mort se produit vers 21 heures.

Expér. 2. — Les perches sont mises à 10 h. 30 dans de l'eau contenant 0 gr. 10 de sulfate de glucine par litre d'eau. A 16 heures, on constate qu'elles s'agitent violemment : à 17 heures, presque toutes sont couchées sur le flanc. Leurs nageoires présentent des mouvements convulsifs, elles montent en surface pour

redescendre presque aussitôt au fond du bocal. Les mouvements convulsifs deviennent de plus en plus violents et de plus en plus espacés. Les poissons se raidissent et meurent à 18 h. 30, soit 8 heures après l'addition du toxique.

Nous avons constaté pendant ces deux expériences que l'eau contenant les perches se trouble après addition de sulfate de glucine. C'est que, à ces dilutions, le sulfate de glucine se dissocie partiellement : l'action toxique ne correspond donc pas exactement à la dose employée.

ACTION SUR LES GRENOUILLES

L'étude de la détermination de la dose toxique chez la grenouille a été faite en commençant par des doses très faibles et en augmentant graduellement jusqu'à dose léthale.

Les grenouilles injectées avec un *milligramme* de sulfate de glucine ainsi que celles injectées avec *deux milligrammes* et *cinq milligrammes*, ont survécu, même après quinze jours d'observation.

Deux grenouilles injectées avec un *centigramme* de sulfate de glucine ont survécu ; par contre, une troisième, injectée à 11 heures avec la même dose (poids: 47 grammes), a commencé à présenter de la paralysie à 18 h. 50 et est morte à 20 heures.

Deux grenouilles injectées avec *deux centigrammes* ont toutes deux survécu, même après une observation de 15 jours.

Les expériences qui suivent ont été faites avec une solution au dixième d' $\text{SO}_4\text{Gl} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$:

POIDS	DOXE TOXIQUE INJECTÉE		RÉSULTAT	OBSERVATIONS
	pour l'animal	par kilo		
I. 50 gr.	0.05	1 gr.	mort 3 jours après	cette grenouille avait reçu une 1 ^{re} fois deux milligr.
II. 52 gr.	0.05	0.96	mort 5 jours après	est paralysée le 4 ^e jour, au soir.
III. 43 gr.	0.05	1.04	mort 49 heures après	est paralysée au bout de 37 heures.
IV. 60 gr.	a) 0.05	0.83	survie	la deuxième injection a été pratiquée 5 heures la première.
	b) 0.05	0.83	mort 3 h. 30' après la 1 ^{re} injection	grenouille paralysée 30' après la deuxième injection.
V. 58 gr.	0.05	0.86	survie même après une semaine	
VI. 64 gr.	a) 0.05	0.78	survie	la 2 ^{me} injection est pratiquée 3 jours après la 1 ^{re} : la 3 ^{me} , dix jours après.
	b) 0.05	0.78	survie	
	c) 0.05	0.78	mort 13 jours après la 1 ^{re} injection	
VII. 47 gr.	0.10	2.12	mort en 4 h. 30'	est paralysée 3 h. après l'injection.
VIII. 53 gr.	0.10	1.88	mort en 58 h.	
IX. 56 gr.	a) 0.10	1.78	survie	la 2 ^{me} injection a été pratiquée 4 jours après la 1 ^{re} .
	b) 0.10	1.78	mort 6 h. après la 2 ^{me} injection	
X. 72 gr.	a) 0.10	1.39	survie	la 2 ^{me} injection a été pratiquée 4 jours après la 1 ^{re} ,
	b) 0.10	1.39	mort 4 jours après la 2 ^{me} injection	
XI. 46 gr.	0.10	2.17	mort 33 h. après	cette grenouille avait déjà reçu une première fois 5 milligr.
XII. 66 gr.	0.20	3 gr.	mort en 9 h. 30'	est paralysée dès la 6 ^{me} heure.
XIII. 87 gr.	0.20	2.28	mort 4 jours après	a le train postérieur paralysé dès le 3 ^{me} jour.
XIV. 80 gr.	0.20	2.50	mort en 5 h.	est paralysée dès la 4 ^{me} heure.

Nous avons noté sur plusieurs de ces grenouilles, un ralentissement marqué des battements cardiaques (47-45 par minute) dans les instants précédant la mort, ainsi qu'un ralentissement de la respiration (plancher buccal).

Afin d'étudier par une dose massive l'action physiologique du sulfate de glucine sur les grenouilles, nous avons injecté à une grenouille de 65 grammes 0 gr. 50 de sulfate de glucine à 10 h. 30. Moins de 10 minutes après nous constatons une raideur des pattes arrière, puis avant : elles restent dans la position où on les laisse, sont flasques, mais se replient pourtant si on les frappe violemment (ce qui semble montrer que la partie paralysée conserve sa sensibilité). De temps en temps on assiste à quelques ressautes et trémulations. A 11 heures, la grenouille ne réagit plus : elle meurt à 11 h. 7, soit 37 minutes après l'injection.

Ces expériences montrent que la dose toxique minima va de 0 gr. 05 à 0 gr. 15, suivant le poids de la grenouille en expérience (de 40 à 80 grammes) : on peut la fixer sensiblement à 0 gr. 05 pour 40 grammes d'animal, soit 1 gr. 25 par kilo, ce qui représente en Gl métal 0 gr. 0625 où en GlO anhydre 0 gr. 177.

ACTION SUR LES COBAYES

Cobaye I. — Poids 580 grammes :

Le 24 à 11 h. 15, nous faisons à ce cobaye une *injection* de 0 gr. 30 de sulfate de glucine en solution au cinquième. Le 25 au matin, cet animal ne présente

aucun symptôme d'intoxication : il mange un peu, mais manifeste pourtant de l'inappétance. Nous faisons alors une deuxième injection de 1 cc. de sulfate de glucine au demi, soit 0 gr. 50. A 20 h. 30 le cobaye ne présente rien de particulier, si ce n'est que la patte du côté injecté présente un peu de tuméfaction : pincée, elle se retire avec lenteur et a pris une teinte verdâtre à l'endroit de la piqure (action caustique). Le lendemain à 9 heures du matin, le cobaye est trouvé mort : la mort semble dater déjà de quelques heures.

Ce cobaye a donc succombé à l'action toxique de 0 gr. 80 de sulfate de glucine, 18 à 20 heures après la deuxième injection.

Cobaye II. — Poids 560 grammes :

Ce cobaye reçoit le 17, une injection de 0 gr. 50 de sulfate de glucine 4 H²O. Le lendemain, il ne présente pas d'accidents (sauf une coloration verdâtre de l'endroit injecté). Les jours suivants il mange peu et maigrit rapidement : le 23, soit six jours après, il ne pèse plus que 445 grammes ; il a donc perdu 115 gr.

Nous lui faisons alors une deuxième injection de 0 gr. 50 d'SO⁴Gl. La patte du côté injecté précédemment est très congestionnée et présente une auréole rouge allant jusqu'à la mamelle inférieure. Le cobaye fait la boule et se hérisse presque de suite après l'injection : sa mâchoire inférieure présente par moments un trismus convulsif ; il semble ruminer. Cet état persiste les jours suivants : le 26, le cobaye pèse 395 grammes ; le 27, 365 grammes ; il meurt le 31, soit 8 jours après la deuxième injection : il pèse alors

365 grammes, soit 195 grammes de moins qu'au début.

Ayant constaté l'action caustique de la solution concentrée de sulfate de glucine, action qui, en amenant la production d'un œdème, ralentit considérablement son absorption et partant son action toxique, nous avons injecté dans les essais suivants des solutions plus diluées.

Cobaye III. — Poids 400 grammes :

Nous injectons à ce cobaye 0 gr. 4 de sulfate de glucine dissous dans 4 cc. d'eau : cette injection qui correspond à 1 *gramme par kilo* d'animal est poussée en quatre endroits différents afin d'avoir l'absorption maxima. Le lendemain le cobaye mange peu et se met en boule. Il vit encore deux jours et meurt au matin du quatrième jour après l'injection : la durée de l'intoxication a donc été de 68 heures.

Cette dose de 1 gramme par kilo d'animal, insuffisante si l'on opère en solution concentrée est donc mortelle quand elle est suffisamment diluée.

Cobaye IV. — Poids 300 grammes :

Le 23, injection de 0 gr. 45 de sulfate de glucine (ce qui correspond à 1 gr. 50 par kilogramme d'animal). A la suite de cette injection, le cobaye ne mange plus, se met en boule et se hérisse. Le 25, à 15 heures, le cobaye, très amaigri, s'agite, crie, se débat convulsivement ; à 15 h. 30 il se couche sur le flanc en agitant les pattes par saccades : il meurt à 16 h. 30 dans la rigidité. Il pèse à sa mort 255 grammes : il a donc perdu 45 grammes.

Cobaye V. — Poids 440 grammes :

Le 8, injection en deux endroits différents de

0 gr. 90 d'SO⁴Gl en solution à un cinquième (soit 2 grammes par kilo). Le lendemain, accidents habituels : poids 410 grammes. Le 10, à 9 heures, il est trouvé couché sur le flanc : sa respiration est saccadée : il présente des convulsions, a la tête incurvée en arrière et bat des pattes synchroniquement : il semble pédaler. A ces périodes d'agitation succèdent des phases d'accalmie pendant lesquelles il semble mort : sa respiration est alors à peine perceptible. A 10 h. 30 il meurt dans l'immobilité après une dernière phase convulsive. Il est mort 48 heures après l'injection.

Ayant vu, dans la première expérience, que la dose de 0 gr. 30 n'était pas mortelle, nous avons voulu essayer l'action de doses plus faibles mais répétées :

Cobaye VI. — Poids 530 grammes :

Le 31, première injection de 0 gr. 20 de sulfate de glucine en solution à un cinquième. Le cobaye ne présente pas de symptômes d'intoxication le lendemain ni le surlendemain. Deux jours après (le 2) deuxième injection de 0 gr. 20. Rien de particulier à la suite de cette injection. Le 4, troisième injection de 0 gr. 20 à 11 heures. A 15 h. 30, nous constatons que le cobaye réagit mal, reste immobile, ne mange pas : à 16 heures, il se couche sur le flanc et meurt à 16 h. 30.

Cobaye VII. — Poids 460 grammes :

Nous pratiquons sur ce cobaye une série d'injections journalières de 0 gr. 10. Il supporte parfaitement les cinq premières : à la cinquième, nous constatons que l'animal très paresseux réagit difficile-

ment : il n'a pas sensiblement perdu de poids (poids : 430 grammes), perte due plutôt au changement de nourriture qu'à l'action toxique.

A la cinquième injection, nous laissons le cobaye se reposer un jour et le lendemain nous recommençons une seconde série d'injections. A la sixième, il ne pèse plus que 370 grammes ; à la septième, 350 grammes. Nous remarquons alors un trismus continué très violent. A la huitième, il se met en boule, est atteint de tremblement ; cet état se poursuit pendant toute une journée : à 22 heures, le cobaye n'est pas encore mort. Le lendemain à 7 heures, nous trouvons le cobaye rigide et froid. Son poids après sa mort est de 350 grammes.

Voici en un tableau, résumée l'action toxique du glucinium sur les cobayes par voie hypodermique :

	POIDS		c) Différence	DOSE INJECTÉE	DOSE par kilo	RÉSULTAT temps séparant la mort de la 1 ^{re} injection
	a) Au début	b) A la mort				
Cobaye VII.	460 gr.	350 gr.	— 90 gr.	0.80 soit 0.10 huit fois	1 gr. 73	mort en 10 jours.
— VI.	530 gr.	?	?	0.20 trois fois soit 0.60	1 gr. 12	mort en 5 jours.
— I.	580 gr.	?	?	0.30 (solution 0.50 concentrée)	1 gr. 37	mort en 44 h.
— II.	560 gr.	365 gr.	— 195 gr.	0.50 (solution 0.50 concentrée)	1 gr. 70	mort en 12 jours.
— III.	400 gr.	?	?	0.40 (solution diluée)	1 gr.	mort en 68 h.
— IV.	300 gr.	255 gr.	45 gr.	0.45 (solution diluée)	1 gr. 50	mort en 54 h. 30'.
— V.	440 gr.	370 gr.	70 gr.	0.90 (solution diluée)	2 gr.	mort en 48 h.

Ces expériences semblent fixer la toxicité du sulfate de glucine pour le cobaye à 1 *gramme par kilo* en solution étendue : la mort se produirait à cette dose dans les trois jours.

ACTION SUR LES CHIENS

Chien I. — Poids 6 kgs 500 :

Nous injectons à ce chien le samedi 11 à 6 heures 1 *gramme de sulfate de glucine par kilogramme d'animal*, soit 13 centimètres cubes de solution au demi. Le lendemain, le chien refuse toute nourriture. Il boit presque normalement (un demi-litre par jour). Dans la journée, il est dans un état somnolent, marche péniblement, la patte du côté de l'injection étant raide et enflée. Après des périodes de rémission pendant lesquelles il semble presque normal, il tombe pendant des heures dans un abattement profond. Le 13, le chien refuse toujours toute nourriture ; la viande soit cuite soit fraîche lui fait horreur. Il boit le liquide mis à sa disposition sans le rechercher : il affectionne particulièrement les coins et dort presque continuellement. Il vit ainsi le 14 et le 15 : le 15 au soir, l'animal très amaigri présente toujours les mêmes symptômes. Le 16 au matin, il est trouvé mort, déjà froid : ses derniers moments n'ont pu être observés.

Chien II. — Poids 8 kgs 100 :

Le 31, à 10 heures, injection sur les deux flancs d'une solution de sulfate de glucine au demi dans la proportion de 1 *gr. 50 par kilo d'animal* (soit

24 cmc. 3). Après l'injection, comme dans l'expérience I, l'animal devient triste et se refuse à manger. Pas de symptôme nouveau jusqu'au 4, où nous voyons vers quatorze heures apparaître des tremblements violents de tout le corps avec mouvements saccadés des pattes : le tremblement est tel que le chien fait bouger sa cage. En outre de ces contractions à aspect tétanique, nous voyons que ce chien très abattu semble être dans un état nauséux : il fait par moments de violents efforts pour vomir. Bientôt du reste il vomit : ses vomissements sont muqueux, blanchâtres, ont un aspect d'écume. Il reste dans cet état jusqu'au soir (19 heures) : à ce moment, il semble mourant. Le 5 au matin, soit 6 jours après l'injection il est trouvé mort, déjà raidi. Il pèse à sa mort 7 kgr. 050 : il a donc perdu en 6 jours 1.050 grammes, soit le huitième de son poids.

Chien III. — Poids 9 kgs 500 :

Injection en deux fois à 10 heures de 0 gr. 50 de *sulfate de glucine par kilo* d'animal, soit 4 gr. 8 (où 9 cc. 6 de solution au demi que nous diluons de moitié avec du sérum physiologique). Quelques heures après, l'animal devient triste et refuse de manger. Il ne mange presque rien les jours suivant l'injection, jusqu'au huitième jour. Ce jour-là, nous constatons qu'il boit beaucoup (plus d'un litre) et semble aller mieux : il n'a pourtant que très peu d'appétit. Mais aux endroits injectés, se sont produites deux vastes plaques d'irritation accompagnées, d'un côté surtout, d'une plaie ouverte que l'animal s'est faite en se frottant contre sa cage, plaie qui va en

fusant vers les parties basses de l'abdomen : cette plaie, preuve de l'action irritante et caustique du sulfate de glucine, n'a l'air d'intéresser que les parties superficielles. A ce moment, l'urine rougeâtre renferme du sang.

Le neuvième jour, le chien mange plus copieusement : il recommence à aimer la viande dont il absorbe 70 grammes. Son état a l'air de s'améliorer sensiblement malgré la grosse quantité d'albumine de ses urines ; mais ses plaies ne nous permettant pas de le réinjecter, nous le sacrifions après quinze jours d'observations.

Cette dose de 0 gr. 50 par kilogramme d'animal ne semble donc pas mortelle, mais ses effets toxiques et surtout caustiques sont très nets.

Chien IV. — Poids 12 kgs :

Nous pratiquons sur ce chien une injection intraveineuse de la saphène avec 0 gr. 75 par kilogramme, après anesthésie. L'animal semble normal à son réveil, tout en manifestant de l'inappétence. Le lendemain nous trouvons le chien très abattu : sa respiration est notablement ralentie, il a peine à se tenir debout. Il est encore vivant le lendemain soir, mais nous le trouvons mort le surlendemain, soit 39 heures après : la mort semble dater de quelques heures.

Les expériences d'injection par voie hypodermique montrent donc que la dose mortelle du sulfate de glucine est voisine de 1 gramme à 1 gr. 25 par kilogramme d'animal, mais que, à des doses moindres, on a des effets toxiques marqués, soit généraux, soit

locaux, car le sulfate de glucine est astringent et corrosif à la manière de l'alun.

**§ 2. — Action du sulfate de glucine
par voie gastro-intestinale**

Les sels de glucine se comportant comme ceux d'alumine par la voie hypodermique (bien que moins toxiques) il nous a semblé intéressant d'étudier l'action du sulfate de glucine par voie gastrique. En effet, l'ingestion de sulfate d'alumine ou d'alun amène de la pesanteur de l'estomac à faibles doses, rend la digestion difficile et produit à dose plus élevée de la corrosion du tube digestif.

ACTION SUR LES GRENOUILLES

Nous avons essayé d'intoxiquer quelques grenouilles par voie buccale, bien que l'œsophage très dilaté et court rende l'ingestion difficile, une partie du liquide risquant de couler au dehors. Voici le résultat de quelques expériences à ce sujet.

POIDS	DOSE ADMINISTRÉE		RÉSULTAT	OBSERVATIONS
	pour l'animal	par kilo		
a) 47 gr.	0.20	4.24	mort en 3 jours et demi.	
b) 86 gr.	(1) 0.20	2.32	survie.	l'ingestion (2) a été pratiquée 7 jours après l'ingestion (1).
	(2) 0.20	2.32	survie.	l'ingestion (3), 4 jours après l'ingestion (2).
	(3) 0.20	2.32	mort 3 h. 1/4 après la 2 ^{me} ingestion	à la mort nous observons sur cette grenouille un ralentissement considérable des battements cardiaques.
c) 49 gr.	0.30	6.12	mort en 3 jours	commence à être paralysée 2 jours et demi après l'ingestion.

Ces quelques expériences montrent que la toxicité d'SO'Gl par voie gastrique chez la grenouille est d'environ 4 *grammes par kilogramme* d'animal, soit le tiers ou le quart de la toxicité par voie hypodermique.

ACTION SUR LES COBAYES

Nous avons fait absorber la solution de sulfate de glucine aux cobayes, soit à l'aide d'une petite sonde, soit en faisant tomber goutte à goutte le toxique dans l'œsophage maintenu ouvert, en veillant à ce que le cobaye puisse déglutir après chaque goutte, ceci afin d'éviter la pénétration dans la trachée.

Expérience I. — Cobaye. — Poids 340 grammes :

Ce cobaye reçoit le 3, à 14 h. 30, 2 cmc. de solution de sulfate de glucine au demi, soit 1 *gramme de*

sulfate de glucine. Vingt-quatre heures après l'ingestion, pas de symptômes ; nous administrons alors une deuxième dose de *un gramme*. Rien de particulier le 4 au soir, mais le 5 au matin, il est trouvé mort.

Cette dose de 6 grammes par kilo d'animal a donc tué ce cobaye, 38 à 40 heures après la première administration du toxique.

Expérience II. — Cobaye. — Poids 385 grammes :

Il reçoit le 18, à 11 h. 45, 3 cmc. 2 de solution au demi (soit 1 gr. 60 de sulfate de glucine ou 4 *grammes par kilo*). A la suite de cette ingestion, le cobaye ne mange pas, se met en boule. Même état le lendemain. Le 20 octobre à 9 h. 30 l'animal est trouvé couché sur le flanc. Il est incapable de se porter, semble paralysé ; il réagit pourtant aux pincements et piqûres. A certains moments, il agite convulsivement les pattes avec périodes de rémission pendant lesquelles il semble mort et respire à peine. Cet état se prolonge deux heures durant : il se contracte alors plusieurs fois et meurt.

Expérience III. — Cobaye. — Poids 440 grammes :

Ingestion le 4, à 9 h. 30, de 4 cc. 4 de dissolution au demi de sulfate de glucine, ce qui correspond à 5 *grammes par kilogramme* d'animal. Le soir à 19 heures, le cobaye ne semble pas malade : il est trouvé mort le lendemain 5 à 9 heures. La mort semble remonter à une heure à peine car l'animal est encore chaud.

Voici un tableau résumant l'action d' SO^4Gl sur les cobayes par voie gastrique :

	POIDS	DOSE INGÉRÉE	DOSE par kilo	RÉSULTAT
I.	340 gr.	1 gr. 1 gr.	3 gr. 3 gr.	survie après 24 h. mort 40 h. après la 1 ^{re} dose.
II.	385 gr.	1.60	4 gr.	mort après 48 h. 30'.
III.	440 gr.	2.20	5 gr.	mort en 20 h.

Afin de comparer l'action du sulfate d'Alumine et du sulfate de glucine à faibles doses, nous avons essayé l'administration de doses répétées de sulfate de glucine, chacune prise isolément étant incapable d'entraîner la mort de l'animal en expérience.

Pour cela un premier cobaye *du poids de 414 grammes absorbe, le 9, 0 gr. 50 de sulfate de glucine* (1 cmc. de solution au demi). Le lendemain et le surlendemain, seconde et troisième administration de 0 gr. 50. Après cette troisième dose, le cobaye ne présente pas de signes d'intoxication nets : il a toutefois perdu sa vivacité, mange peu et pèse seulement 375 grammes. Le 12, il reçoit encore 0 gr. 50 de sulfate de glucine : quelques minutes après l'ingestion il succombe brusquement sans symptôme bruyant indiquant qu'une petite quantité de liquide ait pénétré dans la trachée (à l'autopsie, les poumons sont normaux). L'animal est probablement mort par arrêt réflexe du cœur et des centres respiratoires produit par l'arrivée du toxique dans l'estomac.

Un deuxième et un troisième cobaye ont reçu cha-

que jour *dix centigrammes* de sulfate de glucine dissous dans un gramme d'eau. L'un d'entre eux succombe après onze injections d'une cause étrangère à l'intoxication glucinique ; quant à l'autre, il résista à l'ingestion de seize doses de dix centigrammes. Ce dernier qui pesait au début 475 grammes ne pesait plus après quatre jours que 420 grammes ; puis le poids se maintint sans décroître davantage. A la dix-septième ingestion, le cobaye fut pris de convulsions, secoua les pattes par saccades en renvoyant la tête en arrière : cette période d'excitation fut bientôt suivie d'une période de résolution au sortir de laquelle le cobaye mourut après deux ou trois grandes contractions. Il avait absorbé en 17 jours 1 gr. 70 de sulfate de glucine, soit 4 *grammes par kilo*.

ACTION SUR LES CHIENS

Les expériences que nous avons faites par voie gastrique n'ont pas donné de résultats satisfaisants, les chiens ayant une très grande facilité à vomir les substances toxiques qu'ils ont ingérées, surtout lorsque leur toxicité étant faible, il en faut une certaine quantité pour amener la mort.

Un *premier chien* de 16 kgs 500 reçoit une boulette de viande contenant 16 gr. 5 de sulfate de glucine (*soit un gramme par kilo*). Le lendemain, le chien qui n'a pas vomi ne présente aucun symptôme apparent : il mange et boit beaucoup. Nous cherchons alors à lui faire absorber une deuxième dose de 1 gramme par kilogr. dans de la viande hachée ;

mais le chien, qui a éventé la supercherie, se refuse à l'absorber. Nous réussissons après avoir essayé plusieurs moyens, à lui faire absorber une deuxième dose en mêlant à de la viande de la gélatine solidifiée contenant du sulfate de glucine ; mais le chien, quelques heures après, vomit avec la viande le toxique ingéré.

Un second chien *de 13 kilos* reçoit par voie stomacale à l'aide d'un tube de Faucher une solution de sulfate de glucine (où 2 grammes par kilo) : cette administration a lieu pendant l'anesthésie générale du chien. A son réveil, celui-ci, bien que mis à jeun au préalable, présente un état nauséux : après de violents efforts, il vomit en 45 minutes la presque totalité du liquide ingéré. Le lendemain, il est en parfaite santé.

Il semble donc impossible d'empoisonner un chien par voie stomacale, à moins de ligaturer l'œsophage : en effet les sels de glucine, comme du reste ceux d'alumine, excitent les vomissements.

Les expériences précédentes permettent de situer la dose toxique de sulfate de glucine par voie gastrique autour de 4 *grammes par kilogramme* d'*animal*, soit le quart de la dose toxique par voie hypodermique. On peut se rendre compte par là des quantités considérables qui seraient nécessaires pour entraîner la mort d'un homme. La dose de 30 grammes d'alun a entraîné la mort d'un adulte : pareille quantité de sulfate de glucine serait probablement insuffisante.

CHAPITRE II

ACTION SUR L'ORGANISME

Nous allons, dans ce chapitre étudier d'abord les lésions produites par le toxique à l'autopsie, lésions considérées d'abord macroscopiquement, puis au point de vue histologique ; puis le retentissement de l'intoxication sur la sécrétion urinaire. Dans la partie « étude des lésions » nous considérerons celles-ci chez les divers animaux intoxiqués, soit par voie hypodermique, soit par voie gastrique.

§ 1. — Lésions anatomiques

1° CHEZ LES GRENOUILLES

La seule chose que nous ayons remarquée est la décoloration du foie après intoxication, décoloration plus ou moins accentuée, mais pouvant arriver à être complète. Cette décoloration très nette chez des grenouilles mortes d'intoxication lente l'était beaucoup moins dans le cas d'animaux morts rapidement. Pourtant dans deux ou trois cas, des grenouilles ayant

succombé à de petites doses répétées n'ont pas présenté cette décoloration accentuée du foie.

2° CHEZ LES COBAYES

Il y a lieu de distinguer ceux qui ont été intoxiqués par voie hypodermique et ceux empoisonnés par voie gastrique.

a) *Par voie hypodermique :*

On remarque d'abord une irritation très forte de l'endroit injecté. Cette irritation va fréquemment jusqu'à la corrosion d'une partie du derme avec large zone d'inflammation bordée d'un cercle rouge. Cette action caustique peu vive lorsqu'on injecte des solutions diluées est par contre très forte avec la solution au demi qui peut amener des eschares et une petite sérosité sanguinolente qui se répand parfois dans le tissu conjonctif entre la peau et la partie péritonéale.

L'observation des organes internes révèle des traces d'entérite surtout dans la partie moyenne de l'intestin grêle : la partie abdominale semble congestionnée et chez le mâle les testicules sont gros et enflammés. Le foie présente des lésions constantes et très nettes : il est décoloré plus ou moins partiellement, à l'aspect d'un foie lavé, avec de nombreuses mouchetures couleur de foie normal sur un fond blanc jaunâtre. Les bords du foie et toute la partie qui voisine la vésicule biliaire sont surtout décolorés. Il est des cas où cet aspect de foie blanc est moins net et présente seulement des traînées de décoloration : mais toujours la partie périphérique est décolorée.

Les reins ont un aspect variable : tantôt ils présentent la coloration rosée normale et ne semblent pas lésés, apparemment du moins, tantôt ils présentent des lésions très curieuses que nous avons observées chez trois cobayes (sur 11 examinés). Quelques reins en effet présentent, à côté d'une partie restée rose, toute la moitié interne inférieure noire dans la zone corticale. Cette coloration noire très visible a été observée par nous deux fois sur les deux reins, et une fois sur un seul rein seulement. Si on met ces reins dans l'alcool, ils perdent rapidement cette coloration noire : il semble que l'on ait là une fixation de pigments. Il est à remarquer que jamais les cobayes intoxiqués par voie gastrique, n'ont présenté cet aspect noir de la zone corticale. La rate a un aspect normal. Le cœur et le poumon ne présentent rien de spécial à l'autopsie.

L'estomac présente même avec une intoxication par voie hypodermique un degré très grand de friabilité, mais seulement s'il s'agit d'un cobaye mort longtemps après l'injection du toxique. Il semble alors comme autodigéré : sans traction, même par simple contact, il se crée une fistule par où s'écoulent les aliments qui sont toujours en petite quantité et semblent avoir séjourné longtemps dans l'estomac. Cette altération de la muqueuse stomacale après injection hypodermique est curieuse à observer : elle semble expliquer, partiellement du moins, l'inappétance constatée chez les sujets intoxiqués. Le sang ne présente rien de particulier comme fluidité et comme aspect : le spectroscope ne décèle que l'oxyhémoglo-

bine : il se coagule, bien qu'avec un peu de retard.

b) *Par voie gastrique.*

Chez les cobayes empoisonnés par voie gastrique les lésions sont surtout localisées dans le tube digestif. La muqueuse stomacale est très rouge dans la région de la grande courbure ; elle est friable et peut présenter des eschares grisâtres : mais jamais nous n'avons constaté de perforations de la muqueuse. Les aliments contenus dans l'estomac ont une odeur désagréable : ils sont mêlés en général à un liquide marc de café qui donne les réactions du sang.

L'intestin présente de l'entérite sur tout son parcours, mais surtout dans la partie cœcale qui est rouge et congestionnée. Le foie présente quelques traînées blanchâtres, un aspect granuleux, mais avec beaucoup moins de netteté que dans l'empoisonnement hypodermique.

3° CHEZ LES CHIENS

L'autopsie nous a relevé des lésions sensiblement identiques à celles que nous avons vues chez le cobaye. Les points d'injection présentent une coloration jaune verdâtre, les tissus sont un peu nécrosés, accidents dus à l'action caustique de la solution de sulfate de glucine. L'estomac est petit (grosseur d'une orange), rétracté sur lui-même : l'intérieur qui ne contient que peu d'aliments (les chiens n'ayant presque rien mangé depuis l'injection) est du reste comblé par les replis de la muqueuse. Le foie semble décoloré : il a un aspect moucheté. Les reins montrent, décap-

sulés, des zones de coloration brun marron alternant avec le rouge grenat de la substance rénale normale : cette coloration marron est visible surtout à la base des reins. Tout l'appareil urinaire semble congestionné. Le cœur est rempli de sang non coagulé : pas de sang coagulé non plus dans l'arbre veineux. Rien aux poumons.

L'examen macroscopique des lésions montre donc outre l'action locale corrosive, une altération du tube digestif, du foie et postérieurement des reins. Nous allons voir maintenant le retentissement de l'intoxication sur la composition de l'urine.

§ 2. — Examen des urines

L'urine utilisée pour ces analyses a été recueillie dans des entonnoirs en zinc placés à la partie inférieure des cages : elle a été récoltée toutes les vingt-quatre heures, sensiblement à la même heure, afin que l'on puisse se rendre compte, dans la mesure du possible, de la quantité journalière. Ces urines étant assez souvent plus ou moins souillées de matières fécales et une petite quantité de soupe étant fréquemment renversée, les résultats obtenus ne sont pas rigoureusement exacts : ils fournissent cependant, dans leur ensemble, une mesure approximative de l'élimination de tel ou tel élément.

Les chiens ont été soumis, pendant ces expériences, à une ration alimentaire journalière d'entretien ainsi

calculée pour un chien de 15 kilos : soupe trois fois par jour, avec : pain sec, 300 gr.; viande, 20 gr.; graisse, 20 gr.; NaCl, 2 gr. Mais, étant donné l'action du sulfate de glucine sur l'appétit, il nous a été impossible de nous tenir à ce régime après l'injection, le chien se refusant à absorber presque toute nourriture.

Afin d'avoir un terme de comparaison, nous avons fait quelques analyses avant l'injection. Voici le résultat de quelques expériences :

Chien A. — Poids, 8.100 gr. :

Moyenne des analyses *avant l'injection* (6 analyses, une par jour) :

(Les éléments sont calculés au litre. L'ammoniaque a été dosée par la méthode de Ronchèse.)

CHLORURES	PHOSPHATES	URÉE	Ac. URIQUE	NH ³ Acides aminés	ALBUMINE
2 gr. 96	1 gr. 23	18.83	2.06	0 58	0

Pas de sucre; diazoréaction négative; pas d'indoxyl.

Le chien reçoit une injection de 1 gr. 50 par kilo : il devient triste et cesse de manger ; en même temps l'albumine vraie apparaît dans l'urine.

URINES APRÈS L'INJECTION	VOLUME	QUANTITÉS TROUVÉES POUR ‰ D'URINE					
		Chlorures	Phosphates	URÉE	Ac. Urique	NH_3 Acides Aminés	Albumine
1 ^{er} et 2 ^{me} Jour							
Urine rougeâtre à aspect d'urine de fiévreux	480 cc	0.60	1.55	18.90	4 gr.	0.704	0.10
3 ^e jour (urine rougeâtre)	370 cc	1.75	2.85	30.60	4.60	1.76	0.12
4 ^e jour —	430 cc	3.15	0.92	13.82	4.10	1.352	0.20
5 ^e jour —	295 cc	2.90	0.93	13.80	1.80	1.44	0.30

L'urine présente, dès le quatrième jour après l'injection, les réactions du *sang* (r. de Meyer-Weber, etc.) ; jamais, elle n'a contenu de sucre, ni même de matières réductrices (conjugués glycuroniques, etc.). En dehors de l'albumine vraie, qui va croissant, jusqu'au sixième jour (mort), nous observons la présence de pseudo-albumine. Pas d'indol ; la diazoréaction est restée négative jusqu'à l'apparition du sang (elle n'a plus alors aucun sens pathologique).

Chien B. — Poids, 9.500 gr. :

Ayant vu la quantité d'ammoniaque se relever fortement après l'injection, nous avons dosé ici l'acidité apparente de l'urine (à la phtaléine), et l'acidité réelle (après précipitation par BaCl_2 à l'ébullition). Les éléments sont rapportés au litre.

	Urée	Ac.Urique	Ac. Appar.	Ac. Réelle	NH ³ Acides aminés	Phosphates	Albumine	Volume
Jours précédant l'injection. (moyenne)	19 gr.	0.24	0.51	2.55	0.69	1.01	0.20	
Jours après l'injection	Injection de 0 gr. 50 de sulfate de Glucose par kilogramme. - A la suite, inappétence							
1 ^{er} jour..... (Coloration foncée)	23.05	0.21	0.84	2.55	0.86	0.55	0.30	170 cc
2 ^e jour	29.70	0.29	0.97	3.72	1.17	1.23	0.30	115 cc
3 ^e et 4 ^e jour.... (Amélioration sensible mais toujours inappétence)	18.43	0.21	1.16	2.59	0.96	1.61	0.70	550 cc (pas tout recueilli)
5 ^e jour	53.24	0.62	1.09	2.70	1.30	3.84	1.20	285 cc
6 ^e jour.....	9.47	0.43	2.20	2.34	0.98	0.86	1 gr.	360 cc

L'état du chien semble s'améliorer, mais il ne s'alimente toujours pas ; aussi la quantité d'urée s'abaisse-t-elle de plus en plus. L'albumine s'abaisse un peu, mais, à partir du septième jour, nous voyons apparaître du sang dans l'urine. Les points injectés s'ulcèrent et suppurent un peu.

	Urée	Ac.Urique	Ac. Appar.	Ac. Réelle	NH ³ Acides aminés	Phosphates	Albumine	Volume
7 ^e jour.....	3.33	0.36	0.17	2.12	0.88	0.43	0.90	340 cc
8 ^e jour.....	4.48	0.41	0	1.75	0.84	0.51	1.30	920 cc

Le chien commence à s'alimenter le huitième jour ; les jours suivants, il mange presque normalement. Aussi, la quantité d'urée, qui s'est abaissée énormé-

ment les septième et huitième jours, remonte les jours suivants. L'urine est toujours sanglante.

	Urée	Ac. Urine	Ac. Aspar.	Ac. Réelle	NH ³ Acides aminés	Phosphates	Albumine	Volume
9 ^e et 10 ^e jour . . . (le chien boit beaucoup)	12.03	0.43	0	2.37	0.72	0 34	1.30	790 cc par jou
11 ^e jour	9.93	0.37	0 14	2 22	0 58	0 69	1.50	820 cc

De tous ces dosages, il semble possible de tirer les données suivantes :

1) *La proportion d'acide urique* se relève en général après l'injection, alors que *l'urée* a tendance à baisser (sauf au début du jeûne, où il semble y avoir combustion d'albumines simples produisant une grosse quantité d'urée). Ces variations dans l'élimination des matières azotées sont le fait de tout organisme à jeun.

2) *L'ammoniaque*, ou plutôt *la somme ammoniaque + acides aminés* (méthode Ronchèse) augmente notablement dans les deux expériences précédentes (0 gr. 58 à 1 gr. 76, dans le premier cas ; 0 gr. 69 à 1 gr. 17, dans le second). *L'acidité réelle* devient également plus forte, ce qui peut s'expliquer par le fait que le sulfate acide de glucine crée dans l'organisme un état d'acidose artificiel. Cet état d'acidose amène chez le sujet une élimination calcique et, par contre-coup, une déperdition de phosphates que nous avons du reste constatée.

3) Enfin, l'action toxique sur les reins se manifeste par la présence, après l'injection, d'*albumine* vraie

et même, dans la dernière période, de *sang*. Cette action caustique sur les reins rappelle celle des sels d'alumine et de l'alun.

§ 3. — Histologie

Les recherches histologiques ont porté sur le foie et sur les reins d'un cobaye mort 48 heures après l'injection. Les reins n'ont présenté aucune particularité, le glucinium n'amenant de lésion de ces organes que dans le cas d'une intoxication prolongée : on constate, dans ce cas, des taches pigmentaires ardoisées, dont nous avons parlé plus haut. Quant au foie, il a présenté, sur diverses coupes pratiquées, des lésions très marquées. On voit, en effet, des cellules hépatiques très volumineuses, à protoplasma très acidophile, à noyau homogène et foncé ; quelques-unes de ces cellules sont binucléées. Ces cellules volumineuses sont quelquefois groupées en amas ; la plupart sont isolées.

Ces lésions, très nettes sur le foie d'un cobaye intoxiqué en 48 heures, le sont davantage encore après un empoisonnement lent et prolongé ; dans ce cas, les cellules anormales, très volumineuses, arrivent à se multiplier énormément et à envahir l'organe.

§ 4. — Action physiologique

Un chien, du poids de 9.500 grammes, a reçu en

injection intraveineuse, d'abord *dix centigrammes* par kilo (soit un gramme), puis *vingt centigrammes*, et une troisième fois encore *vingt centigrammes*, ce qui représente au total cinquante centigrammes de sulfate de glucine $4 \text{ H}^2\text{O}$ par kilo. A chacune de ces injections, il ne s'est produit aucun abaissement sérieux de pression artérielle : c'est à peine si nous avons constaté une légère dépression, banale, comme il s'en produit après l'injection d'une solution saline quelconque. La respiration est restée régulière dans son rythme et dans son amplitude.

Nous pouvons conclure, après cette injection de la dose considérable de *0 gr. 50 par kilo* en dix minutes que, dans les conditions ordinaires de l'expérimentation physiologique, le glucinium n'a pas d'action immédiate sur le système circulatoire et respiratoire. Il est vraisemblable toutefois qu'il agit, comme les autres métaux et l'aluminium en particulier, sur la fibre musculaire et par conséquent sur le cœur ; en effet, on constate, pendant les heures qui précèdent la mort, un ralentissement de la respiration et de la circulation (battements cardiaques) ; mais cette action très lente, comme l'intoxication elle-même, ne peut pas être enregistrée par la méthode graphique.

CHAPITRE III

ACTION DU GLUCINIUM SUR LES ORGANISMES INFÉRIEURS

Les métaux voisins du glucinium (tableau de Mendelijeff) : zinc, magnésium, cadmium, ayant une très grande influence sur les organismes inférieurs, moisissures ou ferments, nous avons tenté les expériences suivantes :

A) Action du Glucinium sur les moisissures

Nous avonsensemencé sur du liquide de Raulin, auquel nous avons ajouté des quantités croissantes de sulfate de glucine, de l'Aspergillus provenant de citrons altérés. Au bout de 4 ou 5 jours, à la température de 20°, nous constatons que les cultures sont très étendues sur les solutions à 0,05 ou 0,10 de sulfate de glucine par litre, ainsi que sur le témoin ; elles sont maigres, au contraire, sur les solutions à 1 gr. et surtout à 5 gr. par litre. De plus, dans les bocaux présentant une forte quantité de toxique, la

pousse tend à s'opérer en profondeur (flocons). En laissant le développement se poursuivre, les cultures de 1 à 5 grammes poussent à leur tour : après cinq mois, nous avons comme poids de cultures (après dessiccation à 120°) :

TÉMOIN	So ⁴ Gl 0.01 ‰	So ⁴ Gl 0.10 ‰	So ⁴ Gl 1 gr. ‰	So ⁴ Gl 5 gr. ‰
1 gr 30	1 gr. 32	1 gr. 35	1 gr. 42	1 gr. 20

Afin d'étudier l'action du sulfate de glucine à la première phase du développement, nous avonsensemencé de l'*Aspergillus* sur liquide de Raulin, avec, respectivement, 0,05, 0,50, 1 gr., 10, 20, 50 gr. de sulfate de glucine ; après quinze jours, le poids des cultures desséchées à l'air libre a été de :

	Témoin	0,05‰	0,50‰	1 gr.‰	10 ‰	20 ‰	50 ‰
Quantité d'So ⁴ Gl pour ‰	2 gr. 10	2 gr. 05	1 gr. 75	1 gr. 64	0 gr. 36	0 gr. 21	0 gr. 19

Le liquide de Raulin a été de nouveauensemencé et après deux mois, nous avons obtenu les poids de culture suivants (comptés en matière sèche) :

TÉMOIN	0.05 ‰	0.50 ‰	1 gr. ‰	10 ‰	20 ‰
1 gr. 02	1 gr. 03	1 gr. 05	0 gr. 82	0 gr. 15	0 gr. 09

Ces expériences semblent montrer l'action excitatrice exercée sur les moisissures par le sulfate de glucine à doses faibles, action qui ne se manifeste qu'après un certain temps. Javillier et Tchernoroussky,

dans une étude parue en 1914, disent que le cadmium joue sur les pénicilliums le même rôle que le zinc ; quant au glucinium, il serait, disent-ils, complètement dénué d'action. Nous avons, dans le but de contrôler cette assertion,ensemencé de moisissures de fromage divers flacons contenant : a) Raulin complet sans sulfate de glucine ; b) Raulin complet avec sulfate de glucine (0,50 0/00) ; c) Raulin sans zinc ; d) Raulin sans zinc, avec 0,50 0/00 de sulfate de glucine. Après quinze jours, nous avons obtenu :

a) + Zn — Gl.	b) + Zn + Gl.	c) — Zn + Gl.	d) — Zn — Gl.
1 gr. 72	1 gr. 25	1 gr. 45	0 gr. 88

On voit que, malgré l'action plutôt ralentissante du sulfate de glucine *au début de la pousse* (1 gr. 72, 1 gr. 25), nous avons, en l'absence du zinc, un développement plus grand des moisissures en présence du sulfate de glucine (1 gr. 45, 0 gr. 88). Le glucinium semblerait pouvoir remplacer le zinc, dans une certaine mesure, sans avoir toutefois une action aussi puissante.

B) Action du Glucinium sur la levure de bière

Nous avons étudié sur glucose et sur saccharose l'action de la levure en présence de sulfate de glucine. Nous avons, pour nous rendre compte de cette action fermentatrice, utilisé d'abord le dégagement de CO²

produit dans des tubes renversés fermés d'un bouchon traversé par un tube capillaire : le dégagement de CO^2 à la partie supérieure du tube refoule le liquide et en chasse une quantité correspondante au volume dégagé (poids du tube plein — poids du tube à un temps t = volume de CO^2). Pour éviter les causes d'erreur, nous avons opéré avec des tubes sensiblement égaux et une quantité de levure toujours égale.

Expérience 1. — Avec une solution de glucose à 1 % et 2 % de levure :

	Témoin	0.05	0.50	1 gr.	2 gr.	TEMPS
Quantité d'So ⁴ Gl. par litre	9cc	10cc	9cc	8cc	7cc5	Après 1 h. 30'.
	27cc5	29cc	27cc	26cc5	26cc	— 2 h. 30'.
	36cc5	38cc	38cc	37cc	35cc5	— 3 h. 30'.
	41cc	43cc5	43cc	43cc	40cc5	— 4 h. 30'.
	54cc	59cc	58cc	56cc	52cc	— 6 h.

	Témoin	1 gr.	2 gr.	3 gr.	4 gr.	5 gr.	TEMPS
b) Quantité d'So ⁴ Gl. par litre	6cc	5cc	5cc	5cc	5cc	5cc	2 h. après.
	23cc	20cc	18cc	15cc	14cc	12cc	2 h. 30' après.
	33cc	34cc	31cc	29cc	28cc	25cc	3 h. après.
	38cc	42cc	38cc	27cc	37cc	33cc	3 h. 30' après.

c) Quantités d'So ⁴ Gl. par litre	Témoin	5 gr.	10 gr.	20 gr.	50 gr.	TEMPS
	7 ^{cc}	5 ^{cc}	5 ^{cc}	3 ^{cc}	1 ^{cc}	Après 1 h. 30'.
	18 ^{cc}	15 ^{cc}	12 ^{cc}	9 ^{cc}	7 ^{cc}	— 2 h.
	24 ^{cc}	21 ^{cc}	19 ^{cc}	17 ^{cc}	14 ^{cc}	— 2 h. 30'.
	53 ^{cc}	48 ^{cc}	48 ^{cc}	48 ^{cc}	41 ^{cc}	— 8 h. 30' (fin).

Comme il ne nous était possible d'enregistrer ainsi l'action du sulfate de glucine que pendant les premières heures (les tubes se trouvant bientôt presque vides), nous avons eu recours au dosage à la liqueur de Felhing qui, en nous donnant le sucre restant, nous permettait de calculer facilement le sucre transformé par la levure. Voici le résultat d'une de ces expériences (glucose, 1 % ; levure de bière, 2 %) :

So ⁴ Gl. pour ‰	TÉMOIN		0 gr. 50		1 gr.		5 gr.		20 gr.		TEMPS
	Sucre Restant	Sucre Transformé	Sucre Restant	Sucre Transformé	Sucre Restant	Sucre Transformé	Sucre Restant	Sucre Transformé	Sucre Restant	Sucre Transformé	
1 gr.	0		0.94	0.06	0.97	0.03	0.98	0.02	0.98	0.02	1 h. 30' après.
0.84	0.16		0.79	0.21	0.80	0.20	0.80	0.20	0.82	0.18	3 h. après.
0.71	0.29		0.61	0.39	0.69	0.31	0.70	0.30	0.76	0.24	6 h. après.
0.34	0.66		0.28	0.72	0.35	0.65	0.38	0.62	0.49	0.51	12 h. après.
0.112	0.888		0.071	0.929	0.111	0.889	0.203	0.737	0.323	0.677	24 h. après.
0.070	0.930		0.056	0.944	0.07	0.93	0.083	0.917	0.22	0.78	32 h. après.

Cette expérience montre bien l'action excitatrice produite par le sulfate de gluciné jusqu'à 1 gr. par litre ; aux doses plus fortes, il y a ralentissement fermentatif, mais ce ralentissement est encore faible pour des doses déjà élevées. Nous avons pu constater de plus que la fermentation arrivait à être complète ou presque, avec des doses de 20 gr. par litre ; pourtant, à ces doses, il restait, même après plusieurs jours, une petite quantité de sucre non détruit, alors que les témoins n'en présentaient plus depuis longtemps.

Des expériences faites en présence de citrate de soude, pour saturer l'acidité sulfurique de dissociation, nous ont conduit au même résultat ; aussi, ne les reproduirons-nous pas.

Expérience avec solution de saccharose à 2 % ; levure, 2 % (en tubes fermés) :

Quantités d'So ⁴ Gl. par litre.	Témoin	1 gr.	5 gr.	10 gr.	20 gr.	50 gr.	TEMPS
	17 ^{cc}	19 ^{cc}	13 ^{cc}	12 ^{cc}	2 ^{cc}	0 ^{cc} 5	1 h. 30' après.
	40 ^{cc}	45 ^{cc}	31 ^{cc}	30 ^{cc}	12 ^{cc}	4 ^{cc}	3 h. après.

L'action est donc sensiblement la même, sauf qu'à des doses un peu élevées, la levure invertine semble plus sensible à l'action toxique que la levure alcoolase ; à la dose de 100 gr. de sulfate de glucine par litre, l'arrêt de la fermentation du saccharose est à peu près complet, alors qu'il faut arriver à la dose énorme de 250 gr. par litre pour arrêter la fermentation glucosique : l'intervention se produit péniblement là où la fermentation alcoolique est à peine gênée.

C) Action du Glucinium sur les ferments

I. Action sur la pepsine.

Pour étudier cette action, nous avons employé comme albumine des blancs d'œufs coagulés par une ébullition prolongée : ces cubes tarés offrant à l'activité digérante de la pepsine des surfaces sensiblement égales ont été suspendus grâce à un nouet de gaze fine dans un liquide contenant : pepsine amylacée, 0 gr. 20 ; eau, 60 ; HCl dilué, 1,50, et les quantités d'SO⁴Gl à étudier.

Première expérience. — Nous avons utilisé des cubes d'albumine de 2 gr. Nous avons laissé la digestion s'opérer à 50° (conformément au Codex), pendant sept heures. Passé ce temps, nous avons desséché à 100° pendant une heure l'albumine résiduelle et nous avons obtenu :

So ⁴ Gl. par litre.	Témoin	0 gr. 50	1 gr.	5 gr.	10 gr.	20 gr.
	0.01	0.02	0.04	0.135	0.17	0.21

Deuxième expérience. — Nous avons opéré comme précédemment, mais avec des cubes de 1 gr. La digestion a duré huit heures, à 50°. L'albumine non dissoute, séchée à l'air, nous a donné les chiffres suivants :

So ⁴ Gl. par litre	Témoin	1 gr. ‰	2 gr.	3 gr.	4 gr.	5 gr.	10 gr.	20 gr.	50 gr.
Poids d'albumine non digérée	0.05	0.12	0.14	0.15	0.17	0.207	0.34	0.42	0.47
Quantité digérée (Un cube témoin de 1 gr. séché dans les mêmes conditions : 0 gr. 52)	0.47	0.40	0.38	0.37	0.35	0.25	0.18	0.10	0.05

A 5 %, la digestion semble presque complètement arrêtée, ce qui expliquerait, en partie tout au moins, les accidents gastriques de l'intoxication glucinique.

II. Action sur la diastase.

Nous avons fait agir de la diastase à 50° sur de l'empois d'amidon à 5 %, en présence de sulfate de glucine ; il s'est formé, après douze heures, des quantités variables de sucre dosable au Felhing : la quantité de sucre trouvée permettait ainsi d'apprécier le pouvoir fermentatif de la diastase dans le milieu étudié.

Nous avons obtenu, dans la première expérience (en glucose par litre) :

Quantités d'So ⁴ Gl. par litre	Témoin	0 10	0.50	1 gr.	2 gr.	5 gr.	10 gr.	20 gr.	50 gr.
	21 gr.	22.7	22.6	22.4	22.3	22 gr.	16.6	14.2	13.2

Le sulfate de glucine présente une acidité de dissociation assez élevée. Or, étant donné l'action paralysante exercée par l'acide sulfurique et le sulfate d'alumine sur la diastase (étude de A. Hébert sur la toxicité des sels de chrome, aluminium, magnésium, année 1907), nous avons voulu, dans une expérience

de contrôle, comparer l'action de l'acide sulfurique et du sulfate d'alumine à celle du sulfate de glucine. En opérant comme précédemment, nous avons eu, après douze heures :

So ⁴ Gl. par litre	Témoin	1 gr.	5 gr.	10 gr.	20 gr.	50 gr.	Sulfate d'Alumine 1°/oo crist.
En glucose pour ‰	25 gr.	27 gr.	25.5	24 2	20 gr.	18.5	22 gr. 5
	So ⁴ H ² 0.1 ‰			0.5 ‰			1 gr. ‰
—	4 gr. 8			4 gr. 58			traces

Le sulfate de glucine n'a donc pas d'action toxique très marquée sur la diastase ; il agit, à faibles doses, comme excitant de la fermentation.

III. Action sur les ferments lactiques.

Nous avons étudié l'action du sulfate de glucine en divers milieux : lait, bouillon lactosé, petit lait.

Dans une première expérience, du lait stérilisé a été additionné de bacilles lactiques et de quantités croissantes de sulfate de glucine. Après avoir neutralisé exactement en présence de teinture de tournesol, le lait a été abandonné à la fermentation. Après douze heures, à 15°, le témoin et les tubes à 1 et 2 gr. % de sulfate de glucine avaient viré au rouge, alors que le tube à 5 % d'SO⁴Gl était resté bleu.

Comme, dans cette expérience, la neutralisation avait précipité une partie du sulfate de glucine sous forme d'hydrate Gl (OH)², nous avons, dans les essais postérieurs, dosé l'acidité lactique à la phtaléine.

Dans ces expériences, les quantités d'acide lactique

produit sont exprimées en milligrammes pour 10 cc. de liquide.

a) *Sur lait :*

I. - So ⁴ Gl. par litre	Témoin	0.10	0.25	0.50	1 gr.	TEMPS
	71 mmg.	72	71	70	56	Après 24 h.
	112	100	93	82	73	— 48 h.

II. So ⁴ Gl. par litre.	Témoin	1 gr.	2 gr.	5 gr.	10 gr.	50 gr.	TEMPS
	53 mmg.	42	36	24	20	12	Après 48 h.

b) *Sur bouillon lactosé ensemencé de ferments lactiques :*

So ⁴ Gl. par litre	Témoin	1 gr.	5 gr.	10 gr.	20 gr.	TEMPS
	19 mmg.	2	traces	?	?	18 h. après.
	40	2.8	2	?	?	90 h. —

La fermentation est donc moins active sur milieu artificiel que sur lait. L'acidité lactique, entravant rapidement l'action des ferments, nous avons, dans les deux expériences suivantes, neutralisé de temps en temps l'acide produit (tout en respectant l'acidité due au sulfate de glucine, acidité dosée avant le début de la fermentation) ; cette neutralisation était faite avec de la soude N, pour éviter de diluer le liquide en expérience.

Essai 1. — Avec du lait :

Quantités d'So ⁴ Gl. par litre	Témoin	0.5	1 gr.	5 gr.	10 gr.	20 gr.	50 gr.	TEMPS
Neutralisation	48 mmg. 8	43	37	22	16	6	4.5	Après 18 h.
Neutralisation	63 mmg.	52	43	24	20	11	8	— 42 h.
Neutralisation	59 mmg. 5	48	42	23	17	9	5.5	— 66 h.

Essai 2. — Avec petit-lait, plus fromage. Fermentation à 50° :

	Témoin	0.50	1 gr.	5 gr.	10 gr.	20 gr.	50 gr.	TEMPS
Neutralisation	48 mmg.	33	32	31	16	traces	traces	Après 36 h.
Neutralisation	39.5	38	38	30	3	1	traces	— 72 h.
	40	33	32	30.6	19	3	traces	Après 1 semaine.

Ces expériences montrent donc que le sulfate de glucine a une action de ralentissement sur la fermentation lactique, sans que l'on puisse déceler d'excitation pour les doses faibles (0,05 0/00). A la dose de 20 gr. par litre, la fermentation est très fortement atténuée.

D) Action du Glucinium sur les végétaux

Nous avons envisagé l'action sur la germination et l'action sur le développement.

1) *Germination.* — Des graines, les unes à albumen farineux (blé, sarrazin, lentille), les autres à albumen

huileux (navette), sont mises sur du sable arrosé de sulfate de glucine à titre donné. L'humidité est maintenue constante par addition d'eau ordinaire ; du reste, les expériences ont été faites dans une étuve à 25°, dont l'atmosphère était rendue saturante par évaporation d'eau, afin d'éviter la dessiccation du sable. Sans reproduire le détail de nos expériences, nous avons constaté que :

A petites doses, jusqu'à 1 gr. par litre, SO⁴Gl n'a pas d'action ou a une légère action d'excitation (à 0 gr. 05 par litre).

Au-dessus de 1 gr., il y a retard dans la germination, retard qui ne devient considérable qu'à partir de 5 gr. par litre. La dose limite de la germination semble être de 5 gr. %.

Dans ces expériences, l'ordre de germination fut : navette, sarrazin, blé et enfin lentille.

2) *Pousse*. — Des graines de navette, sarrazin, blé, lentille ont été mises à germer dans de l'eau tiède. Lorsque les germes sont légèrement développés, les graines sont plantées sur de la terre préalablement desséchée, puis arrosée avec une solution de sulfate de glucine à titre donné. L'état constant d'humidité était maintenu grâce à une solution d'azotate de K + phosphate de NH⁴, très diluée, employée comme engrais. Les résultats obtenus ont été les suivants :

Aux doses de 0 gr. 05 à 0,50, SO⁴Gl a une légère action d'excitation sur la végétation. Au-dessus, il devient toxique, plus, semble-t-il, par sa réaction acide que par sa toxicité propre, car des solutions sulfuri-

ques à des titres correspondants produisent les mêmes effets. A la dose de 10 0/00, la pousse est à peu près arrêtée : seul le blé pousse encore faiblement, mais ses feuilles deviennent linéaires.

Le glucinium n'a donc qu'une action toxique extrêmement faible sur les végétaux, soit à la période de la pousse, soit à celle de la germination.

DEUXIÈME PARTIE

Étude Chimique

Nous allons voir, dans cette partie, les méthodes de recherche, d'isolement et de dosage du glucinium dans les organes des animaux ; auparavant, nous allons passer rapidement en revue les réactions du glucinium, réactions en général peu sensibles et peu caractéristiques, en envisageant d'abord celles qui lui sont communes avec l'aluminium, puis celles qui l'en différencient.

§ 1. — Réactions des sels de Glucinium

A) *Réactions communes à l'aluminium et au glucinium*

Potasse et soude : précipité blanc, soluble dans un excès (glucimates) : cette solution précipite à l'ébullition et se reforme après refroidissement.

NH³ : précipité insoluble dans un excès. Avec les

matières organiques (acide tartrique, etc.), le précipité ne se forme pas, mais il se produit à l'ébullition, alors que, dans les mêmes conditions, l'alumine ne précipite pas.

Eau de baryte, carbonates alcalins de baryte et d' NH^4 : précipité soluble dans un excès. A l'ébullition, la glucine précipite presque en totalité des solutions de carbonates d' NH^4 et de baryte.

Phosphate de soude : ajouté à une solution sursaturée d'acide acétique ; précipité volumineux, blanc.

Acétate de soude : précipité à l'ébullition.

Pyroantimoniate de K, borate de Na, perborate de Na, benzoate de Na, arsenite acide de K, arséniate de Na : précipités blancs, amorphes, volumineux, avec les sels de Gl et d'Al. Le précipité obtenu avec le borate de soude n'est pas formé de glucine, mais bien de borate de glucine (Krüss et Moraht).

Ferrocyanure + NH^3 : précipité verdâtre.

Réactif au campêche (teinture méthylque à 1/20, 10 cc. ; eau dist. 150 cc. ; solution saturée de carbonate d'ammoniaque, 10 cc.) : donne, avec GlO , comme avec Al^3O^3 , une laque (plus violette avec la glucine, plus rouge avec l'alumine).

Le salicylate de soude : dissout la glucine, comme l'alumine ; la solution ne précipite pas par addition d'un excès d'ammoniaque et de soude (formation de salicylate glucinio-sodique ou glucinio-ammonique).

Le persulfate d'ammoniaque : dissout également la glucine et l'alumine.

L'acide hydrofluosilicique : précipité gélatineux, très volumineux, mais peu visible au début.

b) *Réactions différentielles de l'aluminium
et du glucinium*

Du phosphate d' NH^4 est mis dans une solution de sel de glucinium ; on ajoute de l' HCl , pour dissoudre le précipité : on neutralise *exactement* par l'ammoniaque ; on fait bouillir et on obtient un précipité cristallin dense de phosphate double (Rössler). L'acide citrique n'empêche pas cette précipitation, circonstance utilisable pour la séparation de l'alumine et de la glucine.

L'oxalate de K en léger excès : oxalate double de Gl et de K, cristallisé en gros prismes clinorhombiques très réfringents. Cette réaction est difficile, parce que l'oxalate double, insoluble en milieu neutre, est très soluble dans un léger excès d'acide ; on peut faciliter la réaction par addition d'acétate de soude (Behrens : analyse microchimique).

Le chloroplatinate de K donne des cristaux utilisés pour déceler de faibles quantités de Gl (Hanshofer) ; l'acétate double d'uranyle et de Na (Streng) donne des cristaux jaune pâle rhomboédriques.

Hypophosphate de soude neutre (en solution chaude) : précipité abondant (Rammelsberg).

Acide molybdique : donne un molybdate de Gl cristallisé en aiguilles microscopiques groupées en masses blanches.

Acide nitro-molybdique : donne à l'ébullition un nitro-molybdate jaune très tenu, ayant l'apparence d'un précipité de phosphates et présentant comme lui

au microscope des cristaux jaunes d'aspect étoilé, solubles dans l' NH_3 . Cette réaction est peu sensible.

Am^3S : précipité d' Al^3O^3 ou de GlO ; mais le précipité s'accompagne, pour le glucinium, d'une décoloration et d'un dégagement d' H^3S .

Une solution d'alizarine *S* à 1 0/00 additionnée d'une solution de sulfate d'alumine, alcalinisée par l' NH_3 , est portée à l'ébullition : on laisse refroidir et on ajoute $\text{CH}^3 - \text{COOH}$, jusqu'à léger excès. Une coloration ou un précipité rouge sont caractéristiques de l'aluminium (Atack). Dans les mêmes conditions, on n'obtient rien avec le glucinium, mais comme cette réaction est très sensible (1/10.000.000), les petites quantités d'aluminium que contient toujours le glucinium suffisent à donner la coloration rouge.

En présence de *glycérine*, l'ammoniaque à froid ne précipite pas l'alumine, alors que la glucine est précipitée.

L'acétate basique de Gl est soluble dans le chloroforme ; celui d'alumine ne l'est pas. (*Bull. Soc. Chim.*, 1905, p. 917.)

Les vapeurs d'aniline agissant sur un papier imprégné de chlorate de Gl (chlorate de baryte + sulfate de Gl) ne donnent pas de coloration ; avec le chlorate d'alumine, coloration bleue.

Le borax et le sel de phosphore donnent des perles incolores : dans la perle au sel de phosphore, il se forme des cristaux d'aspect caractéristique. (*Wunder, Journ. für Prakt. Chemie*, 452, 1870).

Les sels de glucine ajoutés à une solution d'acide

tartrique, malique, etc., en augmentent le pouvoir rotatoire.

Le glucinium donne au spectroscope :

Une raie bleue, une raie indigo, cinq raies moins visibles dans l'ultra-violet.

§ 2. — Séparation du Glucinium et de l'Aluminium

La caractérisation du glucinium au sein de la matière organique demande, comme pour les autres métaux, la destruction préalable de celle-ci, les réactifs précipitants ($\text{NH}_3\text{-Am}^2\text{S}$) se trouvant annihilés par elle. Nous avons opéré cette destruction tantôt par calcination simple (le composé n'étant pas volatil), tantôt en la facilitant par mélange avec la poudre : carbonate de K et de Na, nitrate de K, de B. Moreau ; tantôt, enfin, en employant la méthode azoto-sulfurique. La calcination simple donne de bons résultats, à la condition toutefois que la substance à détruire ne renferme pas trop de chlorures, le chlorure de glucinium étant volatil. Le résidu de la calcination est repris par quelques cm^3 d'acide chlorhydrique ; on laisse en contact, pour favoriser la dissolution, et on filtre : le glucinium est dans le filtrat, à l'état de chlorure.

Par la méthode : calcination-mélange B. Moreau, le résidu contenant la glucine plus ou moins carbonatée est simplement attaqué, soit par l'acide sulfurique dilué, soit par l'acide chlorhydrique. Enfin, par la méthode azoto-sulfurique, il reste, après destruction,

quelques centimètres cubes de solution sulfurique de sulfate de glucine.

Quel que soit le procédé employé, la solution saline filtrée est précipitée par l'ammoniaque, ou mieux par Am^{S} (car l'ammoniaque dissout des traces de glucine) ; cette précipitation se fera en présence d' AmCl , pour éliminer les métaux du sixième groupe : Ca, Ba, St, qui se trouveront dans la liqueur. La glucine lavée est dissoute dans une petite quantité d'acide ; mais avant de la doser, il est nécessaire de la séparer de l'alumine. En effet, indépendamment de l'aluminium introduit accidentellement dans l'organisme (qui n'en renferme pas à l'état normal), celui-ci est cédé par les récipients, au cours surtout des calcinations ; ces quantités, évidemment très faibles, entrent pourtant en ligne de compte en toxicologie.

Méthodes de séparation de l'aluminium et du glucinium

Nous avons réuni ici tous les procédés de séparation aisés que nous avons pu trouver ; bien que les ayant essayés, le nombre d'expériences que nous avons tentées n'est pas suffisant pour que nous puissions indiquer quel est le meilleur. Il est préférable, pour avoir une séparation complète, de recourir à plusieurs (l'un des métaux entraînant plus ou moins l'autre dans sa solubilité ou son insolubilisation).

Premier procédé. — La solution des sels d'Al et de Gl est précipitée par l' NH° ; les hydrates recueillis sont chauffés avec une solution tiède et *non* à

l'ébullition de carbonate d'ammoniaque ; la glucine est dissoute, l'alumine reste insoluble. Par l'ébullition ou par précipitation par l' NH^3 (après avoir acidulé la solution), on isole la glucine.

Deuxième procédé. — Le chlorure de glucinium est soluble dans un mélange à parties égales d'alcool et d'éther (surtout si ce mélange est saturé de gaz chlorhydrique) alors que le chlorure d'aluminium est précipité dans ces conditions.

Troisième procédé. — A la solution des sulfates neutralisée par le carbonate de soude, on ajoute du bisulfite de soude : on fait bouillir jusqu'à disparition de toute odeur d' SO^2 . La liqueur se trouble, il se forme un dépôt de soufre et d'alumine hydratée : la glucine est dissoute au B. M., puis on décompose par l' HCl l'excès de sulfite et on précipite la glucine par l'ammoniaque.

Quatrième procédé. — Il est basé sur la précipitation par l'ammoniaque de la glucine à froid en milieu glycérimé alors que dans les mêmes conditions l'alumine reste en solution.

Cinquième procédé. — Cette méthode repose sur la solubilité de la glucine dans la solution de bicarbonate de soude à 10 %. On dissout dans l'acide chlorhydrique le précipité des oxydes, on neutralise aussi bien que possible et on porte à l'ébullition maintenue une minute et demie le mélange de cette solution additionnée de CO^3NaH en quantité telle qu'il y ait une teneur de 10 %. On refroidit rapidement, on filtre et on précipite la glucine par l'ammoniaque. (C. Par-

son et S. K. Barnes. *Journal of American Chem. Society.*)

Sixième procédé. — On peut utiliser la réaction de Wyrouboff. Pour cela, on évapore à sec la solution de sel de glucinium : le résidu est repris par de l'eau *très faiblement* chlorhydrique et on précipite le glucinium par l'oxalate de K : l'aluminium reste en solution.

Septième procédé. — La solution chlorhydrique des deux métaux aussi concentrée que possible (en présence d'un excès d'HCl pour éviter la formation d'un chlorhydrate basique), est traitée par un mélange de chlorure d'acétyle pur (une partie) et d'acétone (quatre parties). Le chlorure d'aluminium est précipité, celui de glucinium reste en solution. On évapore le filtrat pour chasser l'acétone et on précipite le glucinium de sa solution saline par l'ammoniaque. En général, il est bon, l'aluminium retenant une petite quantité de glucinium, de redissoudre le précipité dans un peu d'eau et de recommencer le traitement acétone-chlorure d'acétyle (*Minning American Journal*, 1915, 40, p. 482-485).

Ce procédé rapide et pratique a l'inconvénient d'être désagréable par les vapeurs de chlorure d'acétyle.

Il existe encore d'autres procédés tels celui de Kling et Gelin (sublimation des acétates en atmosphère acétique) qui donnent de bons résultats, mais sont longs et difficiles.

§ 3. — Dosage du Glucinium

1° Le procédé le plus simple est la méthode pondérale à l'état de glucine anhydre : il suffit de précipiter la solution saline de Gl par Am^2S , de calciner et de peser (une partie de $\text{GlO} = 0 \text{ gr. } 36$; de Gl = $7 \text{ gr. } 08$ d' $\text{SO}^4\text{Gl } 4\text{H}^2\text{O}$). Mais cette méthode ne permet de doser que des quantités relativement élevées.

2° Les sels de glucinium comme ceux d'aluminium réagissent sur un mélange iodure-iodate, plus rapidement à chaud, d'après l'équation :



Cette réaction peut servir au dosage volumétrique du glucinium. Pour cela une partie aliquote de la solution acide obtenue (pourvu que la quantité de sel qu'elle contient ne corresponde pas à plus de $0 \text{ gr. } 03$ de GlO) est mise *après neutralisation* dans un Erlenmeyer avec 100 centimètres cubes d'eau, 10 centimètres cubes d'iodate de potasse à 3 %, 10 centimètres cubes de KI à 10 %. Il se produit une coloration rouge orangé due à l'iode mis en liberté. On ajoute alors 40 centimètres cubes d'une solution N/10 d' $\text{Na}^2\text{S}^2\text{O}^3$: on agite et on chauffe à l'ébullition pendant 5 minutes au plus. Il se forme un dépôt blanc floconneux de glucine et de soufre que l'on peut recueillir et peser après calcination (pour chasser le soufre), si la quantité en est suffisante, ce qui est un contrôle au dosage volumétrique (Glassmann D.

Ch. C. C. 39, p. 3360-3369). En tout cas, après refroidissement du liquide, on titre par l'iode N/10 l'excès d' $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$: 1 cc. d'iode N/10 correspond à 0 gr. 001255 de ClO (Ivanof, *Bulletin de la Société Chimique*, 1914, p. 959).

3° Pour doser approximativement des quantités très faibles de sulfate de glucine ou d'alumine, on peut se servir de la réaction de précipitation suivante : l'alcool absolu et mieux l'acétone précipitent à l'état très divisé, apparemment colloïdal, les sulfates de ces deux métaux. Il se forme un louche stable quelques heures et qui est proportionnel pour de très faibles quantités avec la teneur de la solution mise en œuvre qui peut être ainsi dosée diaphanométriquement. Il y a lieu toutefois de prendre certaines précautions :

a) Ne pas être obligé pour obtenir un louche donné d'ajouter un trop gros volume de solution aqueuse (concentrer au besoin) car les sulfates insolubles dans l'acétone sec se dissolvent dans l'acétone étendu d'eau.

b) Pour avoir un louche à aspect colloïdal, n'employer que des solutions à titre très faible. Pour cela, on ajoute à quelques centimètres cubes d'acétone une goutte de la solution envisagée : si elle tombe au fond sous forme de globules qui se transforment ensuite en cristaux, la solution est trop concentrée et doit être étendue (ne pas employer une solution contenant plus de 0 gr. 01 de sulfate de glucine par centimètre cube.)

Cette réaction à l'acétone est très sensible : un mil-

ligramme de sulfate dans 20 cmc. d'acétone donne un louche très appréciable.

*Accumulation, Elimination. — Recherche
dans les organes : Résultats obtenus*

Les dosages de glucine ont été faits soit par la méthode pondérale, si la quantité de toxique était suffisante), soit par évaluation du louche produit par la solution de sulfate de glucine mise goutte à goutte dans l'acétone.

C'est dans le foie que nous avons retrouvé les plus fortes quantités de glucinium, ce qui montre qu'il y a dans cet organe accumulation du toxique ; voici quelques résultats à ce sujet :

	Cobaye A	Cobaye B	Cobaye C	Cobaye D	Cobaye E
Quantités de Glucinium trouvées (Évaluées en $\text{SO}^4 \text{Gl. } 4 \text{H}^2 \text{O}$)	0 gr. 09	0 gr. 2	0 gr. 05	0 gr. 08	0 gr. 22

CHIEN A		CHIEN B	
Quantité trouvée 8 jours après injection	Quantité injectée	Quantité trouvée 6 jours après injection	Quantité injectée
0 gr. 97	6 gr.	4 gr. 90	12 gr.

Cinquante grammes de bile de chien contenaient 0 gr. 08 d' $\text{SO}^4 \text{Gl } 4\text{H}^2 \text{O}$.

Nous avons retrouvé dans l'estomac et l'intestin grêle de cobayes intoxiqués par voie gastrique des proportions de glucine parfois assez fortes dans l'estomac, faibles dans l'intestin grêle 0 gr. 02 ; 0 gr. 07).

Nous n'avons pas décelé de sulfate de glucine dans 100 grammes de *sang* prélevé à l'autopsie ; par contre nous en avons trouvé une très petite quantité dans les *muscles*.

Le glucinium se rencontre dans les reins, mais toujours en faible quantité.

	Cobaye A	Cobaye B	Cobaye C	Cobaye D	Chien (sur 1 seul rein)
Quantités d'So ⁴ Gl. 4 H ² O	0 gr. 004	0 gr. 008	0 gr. 005	0 gr. 028	0 gr. 095

Nous avons également recherché le glucinium dans l'urine et nous l'avons trouvé dès le deuxième jour.

Temps après l'injection	CHIEN A			
	2 ^e jour	3 ^e jour	4 ^e jour	5 ^e jour
Quantité d'So ⁴ Gl. pour 100 ^{cc} d'urine	0 gr. 017	0 gr. 045	0 gr. 056	0 gr. 09

Temps après l'injection	CHIEN B							
	2 ^e jour	3 ^e jour	4 ^e jour	5 ^e jour	6 ^e jour	7 ^e jour	8 ^e jour	9 ^e jour
So ⁴ Gl	0,012	0.024	0.029	0.032	0.037	0.045	0.016	0 014

Il semble donc que le glucinium, ainsi du reste que la plupart des métaux, ne s'élimine que très lentement : d'où les accidents d'accumulation à doses faibles mais répétées. Il est possible que l'urine ne soit pas la seule voie d'élimination de ce toxique, puisque nous en avons retrouvé dans la bile; en tout cas, c'est dans le foie qu'il s'accumule et ce sont les reins qui l'éliminent en majeure partie.

CONCLUSIONS

De cette étude il est à retenir les points suivants :

I. — Le glucinium est un métal peu toxique ; ses doses mortelles minima sont : calculées en $\text{SO}^{\text{Gl}} 4\text{H}^{\text{O}}$ par kilogramme d'animal : de 1 gramme à 1 gr. 25 en injections hypodermiques, de 4 à 5 grammes par voie gastrique. Aux doses léthales, le temps séparant l'administration du toxique de la mort du sujet empoisonné est toujours fort long (souvent plusieurs jours).

II. — Les symptômes d'intoxication sont : troubles de la nutrition (inappétence), phénomènes convulsifs alternant avec des phases de sédation complète. Troubles de la motilité.

III. — Les lésions causées par ce toxique sont de deux ordres : a) lésions locales de corrosion produites par le contact avec la solution du sel, astringente et acide (points injectés, muqueuse gastrique et intestinale). b) Lésions dues à son action propre, qui portent surtout sur le foie et postérieurement sur les

reins qui présentent fréquemment des taches pigmentaires ardoisées.

IV. — Au point de vue histologique, le foie présente des cellules géantes, acidophiles, isolées ou groupées.

V. — L'urine, outre des variations dans l'élimination azotée (urée-acide urique), variations expliquées partiellement par l'état de jeûne des animaux intoxiqués, présente une augmentation de la somme ammoniacque + acides aminés (méthode Ronchèse) et de l'acidité apparente et réelle. L'albumine vraie s'y retrouve constamment peu de temps après l'injection : après intoxication prolongée, il y a hématurie.

VI. — Le glucinium n'exerce sur les ferments, la levure, les moisissures, qu'une très faible action toxique ; quant à son action excitante, elle est minime et ne peut être comparée à celle des métaux voisins : zinc, magnésium, cadmium. Il n'est que peu toxique à l'égard des végétaux.

VII. — La fixation du glucinium s'opère surtout dans le foie où ce métal s'accumule : les doses faibles et répétées finissent de ce fait par être mortelles. Les reins ainsi que les autres organes n'en renferment que très peu : l'élimination par l'urine semble très lente. La recherche et le dosage de ce métal s'effectuent facilement après destruction de la matière organique.

La toxicologie du glucinium est en beaucoup de points comparable à celle de l'aluminium, bien que

celui-ci agisse à doses sensiblement plus faibles et présente une action physiologique plus rapide. Ce métal se classe dans l'échelle de toxicité entre le potassium plus toxique et le rubidium qui l'est moins ; Il semble, par sa faible action physiologique et son poids atomique faible ($G_1 = 9$), justifier la théorie, démontrée fausse par ailleurs, du rapport entre l'atômicité et la toxicité des métaux.

Vu :
LE DOYEN,
J. LÉPINE

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
BARRAL.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 3 Mai 1924.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
CAVALIER

BIBLIOGRAPHIE

- American Journ. of Sciences*, 1915, t. 40, p. 482-485.
ATAACK. — *Pharmaceutical Journal*, 1915, p. 141.
Encyclopédie Chimique de Frémy, tome III : Glucinium.
Chimie Inorganique de Holleman, p. 377.
Chimie Minérale de Moissan, tome III, p. 886.
GLASSMANN. — *D. Ch. C.*, t. 39, p. 3360-3369.
IVANOF. — *B. Soc. Ch. An.*, 1914, p. 959.
JAVITLIER et TCHERNOROUTZKY. — *Bull. Soc. Ch. An.*, 1914,
p. 516.
KLING et GELIN. — *Bull. Soc. Ch. An.*, 1914, p. 109.
KRUSS et MORAHT. — *Bull. Soc. Ch. An.*, 1890, t. 4, p. 337.
LEVI-MALVANO. — *Bull. Soc. Ch.*, t. 2, p. 13, année 1907 ;
t. 36, p. 794, année 1906.
LEWIN et POUCHET. — *Traité de Toxicologie*.
PRUDHOMME (Maurice). — *Bull. Soc. Ch.*, 1895, p. 509.
MULLER. — *Bull. Soc. Ch.*, 34, année 1905, p. 1270.
RABUTEAU. — *Traité de Toxicologie*, année 1887 p. 676.
WYROUBOFF. — *Bull. Soc. Ch.*, 27, année 1902, p. 563-733.
-

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.....	7
PREMIÈRE PARTIE. — <i>Etude Toxicologique</i>	11
CHAPITRE PREMIER. — Détermination de la dose toxique	13
CHAPITRE II. — Action sur l'organisme.....	30
CHAPITRE III. — Action du Glucinium sur les orga- nisme inférieurs.....	41
DEUXIÈME PARTIE. — <i>Etude Chimique</i>	55
CONCLUSIONS	67
BIBLIOGRAPHIE.....	71
